



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

23/11/2017
EMA/625317/2017

Definitief advies van het EMA bevestigt beperkingen voor gebruik van lineaire gadolinium-contrastmiddelen bij lichaamsscans

Aanbevelingen ter afronding van wetenschappelijke beoordeling door het EMA van gadoliniumafzetting in hersenen en andere weefsels

Op 20 juli 2017 rondde het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) zijn beoordeling af van contrastmiddelen die gadolinium bevatten en [bevestigde het aanbevelingen](#) om het gebruik van sommige lineaire gadoliniumbevattende contrastmiddelen die worden toegepast bij MRI-scans, te beperken en de goedkeuring van andere te schorsen.

De aanbevelingen – die werden bevestigd door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het EMA – volgden op een beoordeling waaruit bleek dat gadoliniumafzetting in hersenweefsels optreedt na gebruik van contrastmiddelen die gadolinium bevatten.

Er is momenteel geen bewijs dat gadoliniumafzetting in de hersenen schade heeft veroorzaakt bij patiënten. Het EMA heeft voor sommige intraveneuze lineaire middelen echter beperkingen en schorsing aanbevolen om risico's die mogelijk in verband staan met gadoliniumafzetting in de hersenen te voorkomen.

De intraveneuze lineaire middelen gadoxetinezuur en gadobeenzuur kunnen gebruikt blijven voor leverscans omdat ze in de lever worden opgenomen en voorzien in een belangrijke diagnostische behoefte. Daarnaast kan intra-articulair (in het gewricht) toegediend gadopentetinezuur gebruikt blijven voor gewrichtsscans omdat de dosis gadolinium die voor gewrichtsinjecties wordt gebruikt, heel laag is.

Alle andere intraveneuze lineaire middelen (gadodiamide, gadopentetinezuur en gadoversetamide) moeten worden geschorst in de EU.

Een andere klasse gadoliniumbevattende middelen die worden aangeduid als macrocyclische agentia (gadobutrol, gadoteerzuur en gadoteridol) zijn stabiel en geven in minder sterke mate gadolinium af dan lineaire middelen. Deze middelen kunnen voor de huidige indicaties gebruikt blijven, maar alleen in de laagste doses die een verbetering van de beeldvorming oplevert en alleen wanneer niet-versterkte lichaamsscans niet geschikt zijn.

De schorsingen of beperkingen met betrekking tot lineaire middelen kunnen worden opgeheven als de betrokken firma's bewijs overleggen van nieuwe voordelen in een aangewezen patiëntengroep die groter zijn dan het risico op afzetting in de hersenen of als de firma's hun producten zodanig



aanpassen dat er geen significante hoeveelheden gadolinium worden afgegeven of gadolinium in weefsels wordt afgezet.

De wetenschappelijke beoordeling door het EMA van gadoliniumafzetting in de hersenen en andere weefsels is nu afgerond. De definitieve aanbevelingen werden toegezonden aan de Europese Commissie, die een definitief juridisch bindend besluit nam dat in alle EU-lidstaten van toepassing is.

Product	Type (formulering)	Aanbeveling
Artirem / Dotarem (<i>gadoteerzuur</i>)	macrocyclisch (i.v.)	handhaven
Artirem / Dotarem (<i>gadoteerzuur</i>)	macrocyclisch (intra-articulair)	handhaven
Gadovist (<i>gadobutrol</i>)	macrocyclisch (i.v.)	handhaven
Magnevist (<i>gadopentetinezuur</i>)	lineair (intra-articulair)	handhaven
Magnevist (<i>gadopentetinezuur</i>)	lineair (i.v.)	schorsen
Multihance (<i>gadobeenzuur</i>)	lineair (i.v.)	gebruik beperken tot leverscans
Omniscan (<i>gadodiamide</i>)	lineair (i.v.)	schorsen
Optimark (<i>gadoversetamide</i>)	lineair (i.v.)	schorsen
Primovist (<i>gadoxetinezuur</i>)	lineair (i.v.)	handhaven
Prohance (<i>gadoteridol</i>)	macrocyclisch (i.v.)	handhaven

Informatie voor patiënten

- Contrastmiddelen die gadolinium bevatten worden tijdens lichaamsscans aan patiënten toegediend om een duidelijk beeld van het inwendige van het lichaam te helpen verkrijgen.
- Het is bekend dat na een scan met deze middelen kleine hoeveelheden gadolinium in de hersenen kunnen achterblijven, hoewel er momenteel geen bewijs is dat deze kleine hoeveelheden schadelijk zijn.
- Uit voorzorg stoppen artsen met het gebruik van sommige contrastmiddelen die intraveneus worden toegediend terwijl andere middelen alleen zullen worden gebruikt wanneer andere contrastmiddelen niet geschikt zijn (bijvoorbeeld voor leverscans).
- Contrastmiddelen die gadolinium bevatten zijn van essentieel belang voor de diagnosestelling van uiteenlopende levensbedreigende en invaliderende aandoeningen.
- Als er in het kader van uw behandeling een scan moet worden gemaakt met behulp van een contrastmiddel dat gadolinium bevat, zal uw arts de laagste dosis toedienen die nodig is voor een duidelijk beeld.
- Neem contact op met uw arts als u vragen hebt over uw scan.

Informatie voor professionele zorgverleners

- Gadoliniumafzetting in de hersenen werd bevestigd door massaspectrometrie en signaalintensiteitstoename in hersenweefsel.

- Uit gegevens over stabiliteit, alsmede *in-vitro*- en niet-klinische onderzoeken, blijkt dat lineaire middelen die gadolinium bevatten in sterkere mate gadolinium afgeven uit de ligandmoleculen dan macrocyclische middelen.
- Er worden geen nadelige neurologische effecten, zoals cognitieve of bewegingsstoornissen, toegeschreven aan gadoliniumafzetting in de hersenen bij gebruik van middelen die gadolinium bevatten.
- De vergunningen voor het in de handel brengen van de intraveneuze lineaire middelen gadodiamide en gadoversetamide, alsook de intraveneuze formulering van het lineaire middel gadopentetinezuur, zijn nu geschorst in de EU.
- Twee intraveneuze lineaire middelen – gadoxetinezuur en gadobeenzuur – blijven beschikbaar aangezien deze middelen worden opgenomen door de lever en kunnen worden gebruikt voor beeldvorming van slecht doorbloede leverlaesies, met name bij vertraagdefasebeeldvorming, die niet goed kunnen worden bestudeerd met andere middelen.
- Intra-articulaire formuleringen van het lineaire middel gadopentetinezuur zullen beschikbaar blijven omdat de voor deze scans benodigde dosis gadolinium heel laag is.
- Alle beoordeelde macrocyclische middelen – gadobutrol, gadoteerzuur en gadoteridol – blijven ook beschikbaar.
- Professionele zorgverleners mogen contrastmiddelen die gadolinium bevatten alleen gebruiken wanneer essentiële diagnostische informatie niet met niet-versterkte scans kan worden verkregen.
- Professionele zorgverleners moeten altijd de laagste dosis gebruiken die voldoende verbetering oplevert voor de diagnosestelling.
- De productinformatie voor contrastmiddelen die gadolinium bevatten die in de EU in de handel blijven, wordt dienovereenkomstig bijgewerkt.
- Professionele zorgverleners in de EU krijgen van het EMA een brief met informatie over de beoordeling van contrastmiddelen die gadolinium bevatten.

Meer over de geneesmiddelen

Contrastmiddelen die gadolinium bevatten worden gebruikt als contrastversterkers om kwalitatief betere beelden te verkrijgen bij magnetische-resonantiescans. Bij deze lichaamsscans wordt gebruik gemaakt van de magnetische velden die de watermoleculen in het lichaam produceren. Na injectie gaat gadolinium een bepaalde wisselwerking aan met de watermoleculen. Als gevolg van deze interactie geven de watermoleculen een sterker signaal af, zodat een helderder beeld kan worden verkregen.

Deze beoordeling heeft betrekking op middelen die de volgende werkzame stoffen bevatten: gadobeenzuur, gadobutrol, gadodiamide, gadopentetinezuur, gadoteerzuur, gadoteridol, gadoversetamide en gadoxetinezuur.

De meeste contrastmiddelen die gadolinium bevatten zijn op nationaal niveau goedgekeurd in de EU. OptiMARK (gadoversetamide) is het enige contrastmiddel dat gadolinium bevat dat via het EMA centraal werd goedgekeurd in de EU.

Meer over de procedure

De beoordeling van contrastmiddelen die gadolinium bevatten werd op 17 maart 2016 op verzoek van de Europese Commissie in gang gezet krachtens [artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG](#).

De beoordeling werd eerst uitgevoerd door het raadgevend Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC), het comité dat verantwoordelijk is voor de evaluatie van veiligheidskwesties voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik, dat in maart 2017 een aantal aanbevelingen deed.

Na een verzoek van betrokken firma's voerde het PRAC een heronderzoek uit van zijn oorspronkelijke aanbeveling. De definitieve aanbevelingen van het PRAC werden toegezonden aan het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP), dat verantwoordelijk is voor vraagstukken met betrekking tot geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Het CHMP stelde het definitieve advies van het Geneesmiddelenbureau vast.

Het laatste stadium van de beoordelingsprocedure was de vaststelling door de Europese Commissie van een juridisch bindend besluit dat van toepassing is in alle lidstaten van de EU. Datum van het besluit van de Commissie: 23/11/2017.